

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：研究)

美國舊金山與洛杉磯地區生物科技
研究機構與生技公司

出國人

服務機關：經濟部智慧財產局

職 稱：專利助理審查官

姓 名：吳佳穎

出國地區：美國

出國期間：90/7/17~90/7/27

摘要

本報告敘述至美國加州舊金山及洛杉磯地區的學術機構及生技公司參訪研習之目的、過程與心得建議。本報告除了介紹本人於美國加州舊金山及洛杉磯地區，所參訪研習之學術機構及生技公司目前概況，並且將生物技術在基因解碼後之「後基因體時代」，可能產生的生物技術發明及衍生議題做心得和建議報告，其內容包括（1）基因體研究未來發展趨勢（2）生物晶片的未來趨勢（3）幹細胞的發展趨勢。

目 錄

壹、 活動性質與目的	4
貳、 活動過程與內容	5
參、 參訪 研習 單位與內容	9
3.1 加州大學舊金山分校	9
3.2 史丹佛大學	10
3.3 Exelixis 生技公司	12
3.4 Hyseq 公司	14
3.5 加州大學洛杉磯分校	18
3.6 BioAgri 公司	19
肆、 研究心得	20
4.1 基因體研究未來發展趨勢	20
4.1.1 新藥發現與發展	21
4.1.2 診斷及處方	22
4.1.3 基因治療	23
4.1.4 單一核 酸多形性	24
4.1.5 基因倫理倍受挑戰	25
4.2 生物晶片的未來趨勢	26
4.2.1 生物晶片定義	28
4.2.2 生物晶片之種類	28
4.2.3 基因晶片之製作技術	31
4.2.4 生物晶片的專利	32
4.2.5 基因晶片研發及產業現況	33
4.2.6 生物晶片之應用領域	34

4.2.7 生物晶片臨床應用發展趨勢	38
4.3 幹細胞的發展趨勢	41
4.3.1 幹細胞的介紹	43
4.3.2 幹細胞與人類的關係	45
4.3.3 幹細胞研究的前景	46
4.3.4 幹細胞與胚胎複製對於公序良俗的挑戰	49
伍、建議	51
陸、附錄	55

壹、活動性質與目的

隨著人類基因解碼的公布，世界各國莫不投注大量人力與資金於生技產業的發展，我國亦將生物科技列為國家重點發展科技。在今年行政院召開的第五次生物技術產業策略（SRB）會議的結論中，提及我國應立即投入基因體及生物資訊學的研究，另外生物技術相關智慧財產權等保護法令的周全亦為重要的配套措施。由於美國係位居生物技術發展之世界翹楚所在地，為配合本局目前正進行的生物技術專利保護計劃執行，個人安排前往美國以瞭解生物技術基因體相關發明、幹細胞研究等議題，期望藉由此次的研究實習活動，瞭解美國在基因體方面的技術發明發展及相關智慧財產權保護模式。期有助於我國生物技術相關專利審查基準增修訂及保護措施之研討，以確實執行生物技術專利保護的智慧財產權政策。

貳、活動過程與內容

本次活動主要在於瞭解基因解碼後之「後基因體時代」可能產生的生物技術發明及衍生議題，行程包括美國生物技術兩大重鎮舊金山及洛杉磯。在舊金山的行程分別至加州大學舊金山分校及史丹佛大學知名基因體及生物資訊學研究室做技術研究，並且至 Bay Area 地區知名生物技術公司參訪實習並探討基因衍生出的專利議題。在洛杉磯則另安排至加州大學洛杉磯分校基因體相關實驗室做技術研究，探討動植物基因體相關技術及專利議題。期間由其相關研究人員介紹至胚胎幹細胞及相關生技公司參訪，並與相關研發人員討論胚胎幹細胞所引發的社會關注倫理問題極其技術尚有待突破的困難。

詳細活動過程如下：

- 一、 本人於九十年七月十七日 星期二 搭乘長榮航空飛往美國舊金山，抵達舊金山機場時，為當地時間九十年七月十七日 星期二 下午約五時，自行搭乘接駁汽車 shuttle bus 逕赴下榻於加州大學舊金山分校旁的旅館，當晚密集利用電話和電子郵件與相關學校實驗室及公司聯繫並進行行程確認。
- 二、 七月十八日 星期三 先至加州大學舊金山分校藥學系 Dr. Wolfgang Sadee 的實驗室，並由該實驗室研究人員先帶領至學

校各研究單位包括圖書館、資料查詢室參觀，後來回到實驗室參觀並與 Dr. Wolfgang Sadee 及其研究生，就該實驗室主要研究領域，包括 G protein coupled receptors 其結構、功能及其調控以及其研究作為藥物之潛力相互討論，另討論目前有關美國藥廠一般開發新藥物技術的發展，並就智慧財產權保護對生物科技產業之重要性及美國與我國之差異作互相交流。

- 三、七月十九日 星期四 搭乘加州火車 Caltrain 前往於 Sunnyvale 的 Hyseq 生技公司，由其 Genomic Technology 研究部門的主任負責帶領參觀公司硬體及研發實驗室，並與討論其公司產品技術及公司運作方針，聽取其研發部門所作主要工作，包括建立許多植物相關基因庫 genomic library 或 cDNA library 等執行中的工作，中午巧遇其公司一月一度的「免費午餐」(free lunch)，匆忙享用之完午餐後，隨即趕赴位於南舊金山 South San Francisco 的 Exelixis 生技公司，由其負責細胞庫的分子藥學部門研究員帶領參觀其公司研發部門，並聽取其簡介其公司成立之宗旨及目前所努力的方向，並與討論美國生技公司一般運作模式及趨勢，並至其細胞培養實驗室中實地參觀。
- 四、七月二十日及二十一日 星期五及星期六 於位在 Palo Alto 的 Stanford 大學參訪實習研究，除了就台灣生物技術專利保護現

行政策及審查基準，與該校幾位研究人員進行交換意見，並就該校技術移轉辦公室及其目前其主要授權金來源的重要專利進行討論，另至貝克曼中心的 Dr. Kim 的遺傳學基因體相關實驗室，實際參與 *C.elegans* 線蟲相關的基因體實驗研究，並實習 DNA 生物晶片之點陣相關實驗。

五、 七月二十二日 星期日 上午離開舊金山赴洛杉磯，下午抵達洛杉磯機場後，隨即逕赴下榻於加州大學洛杉磯分校旁的旅館，整理相關參訪實習資料，並與欲拜訪公司及學校實驗室相關人員確認行程。

六、 七月二十三日 星期一 至加州大學洛杉磯分校參訪及至基因體相關研究室實習。七月二十四日 星期二 赴洛杉磯地區 BioAgri 生技公司參訪，由其公司研發主任簡報該公司所進行發展目標，及其目前積極計畫於美國初次上市（IPO）並考慮來台設廠的想法，並且就台灣目前生物技術產業進行交換意見。七月二十五日 星期三 上午與 Ancile pharmaceuticals 公司的資深主任 Michael J. Andrews 討論有關其之前在美國食品藥物管理局 FDA 擔任審核員的工作經驗，且聽取其介紹有關其工作性質如幫助該藥廠開發新藥能得到美國食品藥物管理局核准等，並與其討論到中草藥是否應予專利及相關藥品獲得

美國藥物食品管理局核准十分困難的問題。當日下午整理行李，並於傍晚搭乘長榮航空飛回台北，並於台北時間二十七日清晨抵達台北。

參、參訪 實習 單位與內容

3.1 加州大學舊金山分校 Dr. Wolfgang Sadee 實驗室：

加州大學舊金山分校是目前生物醫學界排名前幾名的著名研究機構，該校在基礎醫學研究中曾出過好幾位諾貝爾獎得主，而同時對於將研究與產業發展的應用上也是十分傑出的學校。本次我參訪的 Dr. Wolfgang Sadee 教授是該校生物製藥科學所的副所長。

Dr. Sadee 的研究興趣在於負責傳遞訊息、調節細胞生理的 G 蛋白以及與之作用的相關分子。在 Dr. Sadee 深入簡出的介紹，我了解到在後基因體時代科學家如何利用基因圖譜來進行研究，以及各研究機構所積極努力的研究方向。由於 G 蛋白對於細胞具有重要的調控作用，然而目前對於 G 蛋白的研究仍然有限。在人類基因圖譜完成後，提供了研究人員按圖索驥的機會，得以從中直接找尋稀少但重要的 G 蛋白相關分子。對於第一線的研究而言第一步就是要學習如何從基因圖譜中找尋目標，而這往往需要藉助電腦的資訊收集與比對，也就是所謂生物資訊學的幫助。

在加州大學舊金山分校中具有很好的生物資訊學基礎，各研究單位也早已熟悉如何利用生物資訊上的優勢來提升自己的研究能力。在 Dr. Sadee 實驗室的研究生的指導之下，我學習一些生物資訊的基本

技術，包括資料庫檢索、基因序列比對、基因結構比對以及蛋白質立體結構模擬。

3.2 史丹佛大學 (Stanford University) :

史丹佛大學目前不論是在其生物醫學領域還是其技術移轉的成就，在美國大學中均為位居牛耳的地位。該校設有一個技術移轉辦公室 (Office of Technology Licensing) ，成功的將研發成果推廣授權，為該大學賺進大筆授權金，成為學校十分重要的資金來源。其中最為該校津津樂道且致目前為止為該項收取最多的授權金的專利為生物技術中的重組 DNA 的選殖技術，該授權金收入約佔史丹福大學所有技術授權收入的三分之二以上。這項技術由該校遺傳學家 Stanley Cohen 與加州大學舊金山分校生物化學家 Herbert Boyer 於 1973 年 11 月將其研究成果發表於學術期刊(*Proceedings of the National Academy of Sciences*) 上，並於 1974 年 11 月 4 日提出基因重組技術發明的專利申請。其相關專利號分別為基因重組的方法 USP 4,237,224，基因重組相關載體 USP 4,468,464，基因重組轉型宿主 USP 4,740,470。由於這些重組基因技術相關的專利權是生物技術產業所需的非常基本但必須之技術：將一段外來 DNA 嵌入細菌質體內的技術，再將質體送入生物有機體內，此時生物有機體便成為一個細胞工廠，始能大量生產製造所需基因的產物。這項重要的技術，雖已於 1997 年到期，但共計授權給 467 家公司，收取專利授權金達到 231,683,812 美元。

在史丹佛大學我至貝克曼中心的遺傳學 Dr. Kim 研究室實習生物晶片微陣列技術及線蟲 (*C. elegans*) 基因體功能相關性研究。Dr. Kim 為線蟲基因體研究的權威，其許多重要的研究發表於國際一流期刊如“細胞”(cell)。目前其實驗室的研究題目為三方面：

1. 線蟲表皮細胞極性的研究

2. 線蟲基因功能學研究：利用 DNA 微陣列技術來看其基因的表現現象。
3. 探討 MAP kinase 訊息傳導途徑對於調控細胞命運及死亡的影響機制。

與 Dr. Kim 的研究團隊學習的過程中，我了解到線蟲的研究如何與人類基因體計畫相輔相成而成為目前重要的研究課題。線蟲是一種簡單的動物，全身一共只有一千多個細胞。由於其組成相當簡單，且生命週期很短，科學家可以很容易的觀察到線蟲從胚胎孵化到發育成熟的每一個階段。因此由簡而繁的先從線蟲找尋重要的基因，再到人類基因圖譜中找尋相對應的基因就成了目前最熱門的研究途徑。例如最近在線蟲中找到一個基因能使線蟲的生命延長 4 倍，因而引起科學家高度的重視，紛紛由此著手找尋人類中相對應的基因，期盼能找到人類的長壽基因。

雖然線蟲的基因圖譜已經完成，但是要研究線蟲也必須擁有良好的研究工具。Dr. Kim 實驗室擁有全球最完整的線蟲基因庫，以此為基礎發展出線蟲的相關生物晶片。有了生物晶片的協助，該實驗室就能很快地找出線蟲中重要的基因。我在 Dr. Kim 的實驗室中實習如何利用 PCR 的方式放大線蟲細胞中的特定基因，也得以實際看到生物晶片的製造過程以及使用。

3.3 Exelixis 生技公司：

Exelixis，是屬於希臘文，其英文意義相當於 Evolution 也就是演化的意思，由此可以體會到該公司的使命即是由基因體學來看不同種族不同外在表現徵狀之間的關係，藉以研究可能治療藥物。該公司係位於加州之南舊金山生技園區，為一家屬於使用藥物基因功能學 (functional genomic) 的科學公司。所謂基因功能學是利用基因圖譜的資料的蒐集和分析，探索基因或其決定蛋白質所扮演的角色，而『藥物基因學』進一步探索每個人的基因序列有何差異尋找可用來預料疾病感受性增加及治療效果的基因突變。例如當今十分熱門的單點核酸多形性 (single nucleotide polymorphism) 的技術，即為目前在研究該項領域所用的熱門技術。假如基因學的研究顯示出某組基因似乎與某種特定癌症相關，科學家就可以比較正常人和病患體內的這一類基因。比較結果會揭露出這兩者的差異性，再根據這些差異找出治療的標的並設計藥物設法予以治療，如此可以縮減一個新藥的研發所花費的時間，並且也可以利用其技術針對不同人種設計更適合該人種的藥物。所以當人類基因圖譜被解碼之後，相關的基因功能學及技術日漸受到重視。該公司雖在 2000 年四月才在 Nasdaq 上市，但由於其前景看好，已在股價上反應。而且在本人參訪該公司前幾天，財團法人生物技術開發中心的訪問團剛拜訪該廠尋求有關計畫的合作，足見該公

司在相關領域所具之潛力。

Exelixis 公司在今年五月與蛋白質設計實驗室 (Protein Design Labs.) (簡稱 PDL) 宣佈一項大型合作案,將一同研究開發針對治療,預防及治療人類化抗體。PDL 將持續提供每年四百萬美元研究基金,並提供其在臨床發展上七個抗體,包括 Anti-CD33、Anti-HLA-DR 可作為檢測是否有潛在癌症的指標,另 Anti-CD3 可作為治療 graft versus host disease,由於 PDL 為創造出第一個美國獲准上市銷售的人類化抗體藥品,以其之擁有多項之人類化抗體專利能力加上 Exelixis 公司在基因體學上之優越基礎,此項所希望為癌症努力的合作案,為生技製藥界寄與厚望。

目前 Exelixis 公司有六大研發重點:

1. 癌症研究(Cancer),此為目前投資最多項目;
2. 血管造影術 (Angiogenesis) ;
3. 新陳代謝 (Metabolism) ;
4. 發炎反應 (Inflammation) ;
5. 中樞神經系統 (Central nervous system) ;
6. 農業 (Agriculture) ;

由於該公司為作基因體學起家的,有許多來自 Stanford 大學的遺傳學家,擁有十分有用的藥物測試生物 (果蠅及線蟲) 模式系統,

目前該公司擁有最早的專利，是 USP4,670,388。由位於華盛頓的 Carnegie Institution 專屬授權，其技術內容為將所要表現的外在基因嵌入果蠅的基因體中的方法。此項專利將在 2004 年的 6 月 2 日到期。

另外該公司事實上擁有 38 件專利，其中包括專利權受讓人或是專屬被授權者。另有 93 件關於基因體技術及比較基因體技術的專利正在美國專利局之申請程序當中。另外該公司亦有在德國或歐洲取得專利，但問到為何該公司目前並未於台灣申請專利？Exelixis 的研發主任認為台灣目前在新藥市場的競爭力有待評估，他們會繼續觀察。

3.4 Hyseq 公司：

Hyseq 公司運用該公司獨特的基因平台 (genomics platform) 來發現、研發生物藥物產品，並以成為運用基因體來開發新藥的最佳公司為目標。運用已發表的基因體為藍圖，研究每個基因以及它們的功能，進而研發出新藥。運用這樣的策略，該公司目前已經有 IL-1Hy1 抗發炎藥以及 CD39L4 抗凝血藥這兩項產品進行至臨床試驗前期 (preclinical studies)，並且有其他預備的產品也正在其研發流程中進行。該公司以其獨特的“雜合定序”技術 (sequencing-by-hybridization, SBH)，能在基因研究的領域中達到高效能 (high-throughput) 的基因定序，而能在這場基因研究的競賽中取得優勢。

Hyseq 公司計畫研究發展可治療急性與慢性疾病的生物藥劑。該

公司曾利用其獨有的基因體研究技術，分析了超過一千兩百萬個人類 DNA 樣品。這些寶貴的實驗數據使得該公司具有很大的優勢能夠去找尋一些全新、極少表達的基因 (rarely-expressed gene)。普通的基因在細胞中通常會產生數百到數千個複製訊息 (mRNA)，然而一些極少表達的基因可能僅產生十個或更少的複製訊息。而科學家相信這些基因所表達出來的蛋白質可能是一些細胞表面的訊息接受子或是荷爾蒙等重要的因子，而這些因子則很可能是許多疾病的病因。因此這些 rarely-expressed gene 所表達出來的蛋白質就很可能是很好的生物藥劑，因為在實際運用時，也只需很少的用量就可以達到治療的效果了。該公司研發中的生物藥劑就是從一些新的、極少表達的基因所表達的蛋白質，例如目前已進行至臨床試驗前期的 IL-1Hy1 抗發炎藥以及 CD39L4 抗凝血藥這兩項產品，並且有其他預備的產品也正在其研發流程中進行。

Hyseq 除了公司所具有最大優勢在於他們擁有一個強大的基因體研究平台，能夠提供高效的基因定序，也就是他們的“雜合定序”技術 (SBH)。從 1997 年中起，該公司就開始利用這個平台來研究開發新的蛋白質生物製劑。且 Hyseq 運用這項技術分析了超過一千兩百萬個人類 DNA 樣品，而這些是專供該公司使用的寶貴資料。藉由與已知的基因做相似性比對，可以用來推測新蛋白的結構與功能。

Hyseq 所擁有的 SBH 技術在其技術平台上有兩種運用，第一種是完整定序法：將已知序列分別作成連續片段的小探針，以雜合的方式將每一小段探針與未知的序列結合，再將結合結果組合起來，就可以很快的知道未知序列是否與已知序列相同。這個方法對於找尋與疾病相關的多型性 (disease-related polymorphisms) 有極大的幫助；另外一種應用稱之為特徵分析，運用一小組的探針作為特徵來區分或對於 cDNA 或 DNA 庫中的樣品進行分類。不論是對 DNA 樣品的完整定序或是特徵分析，都需要藉由 Hyseq 生物資訊部門所設計的相關軟體來協助分析。

負責接待我的研發主任向我解釋了 Hyseq 的技術優勢包括了：

1. 對於極少表達的基因的鑑定具有更高效的分析

科學家相信由一些極少表達的基因所表達出來的蛋白質可能是各種的調節性蛋白，包括訊息接受子或是荷爾蒙。因為極少表達的基因在一個組織中所產生的 RNA 分子相較於高表達基因的 RNA 分子，其數量可說是十分稀少。因此要想找到這些極少表達的基因，就必須進行大量而普遍的 cDNA library 篩選。在每一批的基因篩選過程，Hyseq 會對大約 5 萬個 DNA 樣品進行分析，而每個樣品的長度約在 1000~2000 個鹽基 (因此每批就做了大約 5 億個鹽基分析)。正因為有其獨特的基因分

析技術，Hyseq 能從快速的分析大量的 DNA 樣品，從中找出有用的極少表達基因。而 Hyseq 的技術甚至能從樣品中找出僅有一個複製的 mRNA。

2.從單基因疾病和多基因疾病中找到更多的目標基因的能力

由於目前高效的分析技術的限制，研究人員目前只能將注意力集中在鑑定造成某種疾病的單一基因。如果某一種疾病是由某一單一基因的異常所造成的，目前的研究方法也已經足夠了，然而大多數的疾病卻是由多基因異常所造成的。而要研究某一細胞或組織在不同狀態下的各種基因表現的變化與鑑定多基因對於疾病的影響，必須處理上百萬個 cDNA。而 Hyseq 的獨特分析平台能在一個月內分析超過一百五十萬個樣品，使得該公司具有極大的優勢來鑑定多重基因異常的疾病中，各種基因的相互關係。

3.更大的彈性

決定一個基因的功能勢將該基因或其產物商品化以及取得專利的關鍵步驟。Hyseq 的技術能提供研究者更有彈性的運用，例如基因表現、多型性以及完整序列的種種研究數據。相較於現有的其他技術，Hyseq 提供了更多治療與檢驗疾病時的有用資訊。

4. 高度的正確性

因為 Hyseq 的技術是運用重複連續的探針來決定每個 DNA 樣品的序列，因此也對每個序列也提供了多次的檢查而具有極高的精確度。要取得某基因的專利時，序列的正確性十分重要，因為錯誤的資料可能導致專利無效。而在臨床檢驗上，序列的正確才能避免誤診導致病人受害。

由於 Hyseq 公司具有相當獨到的生物晶片技術，我特別向該公司的研發人員請教了許多關於生物晶片的問題，而他們也十分熱心的向我解說生物晶片發展的過程以及未來的趨勢等，這些寶貴的意見我將之整理於本報告的第四部份。

3.5 加州大學洛杉磯分校：

加州大學洛杉磯分校一向以電機與資訊工程而聞名，然而在後基因體時代，該校也將發揮該校在電機工程方面的長才與生物技術結合而進一步發展醫學工程以及生物晶片等相關領域。此次我參訪加州大學洛杉磯分校是由就讀該校生物工程研究所的我國留學生所接待。生物工程研究所的研究主要是以微機電等技術運用於生物分子的研究，以及新式生物晶片的研發。包括晶片實驗室、PCR 晶片以及蛋白質晶片等等，都是該校目前所致力研究

的方向。在參訪的過程我也從中學習到許多目前正在發展中的新技術，我將這些心得綜合於本報告 4.2 生物晶片的未來趨勢。

3.6 BioAgri 公司：

BioAgri 公司成立於 1998 年，總部設立於洛杉磯。這是一家由華人所創立的公司，與先前參訪的兩家公司相比算是一間小型的生物技术公司。該公司目前仍在申請成為股票上市公司，同時亦正籌備於我國設立研發中心。我同時也向該公司說明本局執掌之相關業務以及相關法規，並委請該公司向相關同行說明我國對於生物科技的智財保護與投資優惠等相關訊息，期望能為我國經濟發展盡一份心力。

BioAgri 的主要技術是利用一種可與精蟲結合的單株抗體來攜帶一段外來的基因。當該精蟲與卵結合的同時就可以將外來的基因送入卵中，因而達到基因轉殖動物的目的。與傳統的微注射法相比，BioAgri 的技術具有較高的轉殖成功率，也同時節約了許多的成本。利用同樣的技術也可以用來產生基因修飾的幹細胞，而這些幹細胞則可以應用於人類的基因治療等方面。該公司的研發科學家對我表示幹細胞的研究將是他們未來主要的研究方向，並且熱心的向我解釋在美國關於幹細胞的最新研究情形，我將這部份整理於本報告 4.3 幹細胞的發展趨勢。

肆、研究心得

人體大約由 100 兆 (10^{14}) 個完全分化細胞所組成，其中每個細胞核都儲存著 30 億個遺傳密碼，這些遺傳密碼則約組成 10 萬個基因。由於 60% 以上的疾病與基因缺陷或基因表現異常有關係，因此對基因功能的了解將有助於釐清疾病的機制及預防治療的方法，而基因之解讀則為解開人體諸多奧秘的關鍵。

4.1 基因體研究未來發展趨勢

人類基因體草圖的完成中，絕大多數的基因看起來如同標準品一般，因此每個人身上的基因約有 99.9% 是完全相同的，而僅餘 0.1% 的差異卻造成全球 60 多億人口如此豐富的多樣性表現。然而如同先前所說，ATGC 的排列解碼不過是個開始，真正的商機將在後序解意義解讀中。由此次的參訪中的各專家學者的意見可歸納出基因體研究的未來發展趨勢如下：

1. 基因體定序：持續對病原 (pathogen) 做基因序列分析可以解開病原的致病原因，從而找到治療的方法或藥物。
2. 功能性的基因體 (Functional Genomics)：利用如微陣列 Microarray(與生物晶片有關) 模式物種 (Model Organisms)、疾病連鎖分析 Disease Linkage (像杭亭頓氏症 Huntington's

Disease 就是在人體的第 22 號染色體上發生病變的一種 Disease Linkage，患者要到 45 歲左右才會發病，這時候多半已經有了小孩，這些小孩將活在此疾病的陰影下）等方法研究以完成定序的基因體的相關功能。

3. 結構基因體學 Structure Genomics (X-ray, NMR, Molecular Modeling...)
4. 蛋白體學 Proteomics：解出所有在細胞中之蛋白質，主要是研究所有細胞的蛋白質與基因之間的關連性。

人類基因體計畫再度掀起人們對於生物科技產業的廣泛討論，究竟基因序列的解碼對於未來生技醫藥發展有什麼重大的影響及貢獻？對整體人類社會文明有何影響呢？從實際參與這些新科技革命的專家口中可以歸納出幾個重點。

4.1.1 新藥發現與發展 (Drug Discovery & Development)

由於序列排定有助於找出要治療的標的物、作藥物反應測試、探討疾病與病理之間的關係、以及為病人作區分。傳統上每研發一個新藥平均需耗時近十五年才有機會上市、而每個藥物所需資金平均在 500 萬美元左右，然而真正從研發到 FDA (美國食品藥物管理局) 通過其藥品上市的比例卻僅僅有萬分之一。基因體計畫的發展將可縮短

整個新藥從研發到臨床實驗到產品問世的時間，使得藥品之作用更有效率，並減低毒素或副作用的產生。

DNA 的排列已逐漸解碼，然而對於各基因的功能仍有待瞭解，目前基因的探索已由平面的序列轉向具三度空間立體結構的蛋白質。藉著對於蛋白質結構的研究來開發新藥，如對抗 AIDS 的藥物蛋白 抑制體就是利用對蛋白 三度空間的瞭解而製造出。由於基因蛋白時代的來臨，研究人員希望在未來五年內瞭解 5000 個蛋白質的三度空間結構，基因製藥已成為未來的主流趨勢。

4.1.2 診斷及處方 (Diagnostics & Prescriptions) :

目前業界對於疾病的分類不外乎是臨床症狀及病理鑑定。在探索基因序列及其功能表現逐步明朗化之下，疾病的分類將更為詳細。例如有些家族成員會在大腸上長息肉，若不摘除將來即可能導致大腸癌。但由於從息肉到大腸癌的過程牽涉到好幾個基因的突變，若運用基因檢查，則可及早避免病變產生。這是直接從根本去探究病因而非僅靠著外在表現後再予治療，因此在疾病的診斷及預防上可更為精確。

從 DNA 直接作診斷檢測，可以應用在家族性遺傳疾病、受孕期的檢查、兒童發育不正常之檢查、主要疾病徵兆之確認及分類、以及快速精確之感染性疾病檢測等，範圍廣泛且商機龐大。

基因診斷的其中一種應用就是近期在市場中引起大量話題討論的「生物晶片」。在 1999 年生物晶片的應用仍偏於基礎研究，處理時間長 (>8 小時) 且成本高 (>50 美元)，但根據預期，到了 2002 年大醫院會開始利用生物晶片作用輔助檢驗品，成本可漸下降至約 25 美元。當 2003 年成本降至 10 美元以下時，晶片成為大量篩檢用之產品，亦會開始有 FDA 核准之產品。目前生物晶片亦逐漸由 DNA 晶片往蛋白質晶片來研發。

4.1.3 基因治療 (Gene Therapy) :

以往藥物都是針對疾病來治療，由於遺傳疾病或癌症都是由於細胞中帶有此疾病的基因，如果利用基因工程的技術將正常基因送入細胞中，則可直接抑制或殺除疾病細胞，或作基因替換的工作。基因治療可以作針對損壞基因修復，將基因序列中有缺陷之處修補好並去除多餘之處。如唐氏症是因為多了一條染色體，如可進行基因治療，去除多餘之染色體，患此病症的病人則有機會康復。

Gene Therapy 可應用在 AIDS、癌症、單一遺傳性疾病、心血管疾病、神經疾病等範圍。臨床實驗的方法以 Retrovirus、Adenovirus、AAV、Liposome 及 Direct DNA injection 的使用最多。前三者是取出病人細胞後，加入反轉錄病毒或腺病毒等為載體，再以轉染的方式送入人體中。Liposome 是以微脂粒為材質包覆正常 DNA 進入到人體

中，Direct DNA injection 則是直接將正常的 DNA 注射到病患體中。

1999 年在美國已有四個真正利用 Gene Therapy 治療成功的案例。到 2000 年 5 月止，在 Phase III 已有兩個商品，進入 Phase II 則有 37 個，Phase I 及 Phase I/II 則有 386 個，顯示近期的未來將有這方面的產品陸續問世。

4.1.4 單一核 酸多形性 (Single Nucleotide Polymorphism):

在人類基因定序工作完成後，預估未來的一至二年內，將進入後基因體時代，研究的方向也將由基因定序轉移至功能基因、蛋白質及最受矚目的「單一核 酸多形性」(Single Nucleotide Polymorphism, 簡稱 SNP)

所謂 SNP 是指，因單一核 酸的不同所形成的差異，因而出現了多種型態的表現。這在基因研究中是非常重要的現象，平均每千個鹼基序列中就可能有一個單核甘酸多形性發生。在整個人類基因組中即有三千萬個單一核 酸多形性存在，也正因此才構成了生命的多樣性，更造成了族群間彼此的差異性。據估計每個人在 SNP 這方面的差異大約在 0.1% 到 0.2% 之間。

科學家相信，人與人之間 0.1% 的核 酸差異導致每個人對於各病症及各藥物的反應度不同，目前許多藥物僅對 30% - 50% 的患者有作用，台大醫學院的醫師更公開在媒體表示，目前的藥物僅 15% 對病

患是有效的，甚至有的藥品（如治療第二型糖尿病的藥物 Rezulin）可以治癒某些病患，卻也與 60 多位肝中毒死亡的病例有關。因此目前許多研究人員正積極尋找這些差異性 SNP，未來的製藥業將往量身定作的方向進行，預期到 2005 年 SNP 的市場將高達八億美元，由於亞洲人有許多特有的疾病及表現特徵，因此對於亞洲地區的 SNP 市場我們相對於歐美國家具有較大的優勢。

瞭解了單一核 酸多形性 SNP，個人化醫療 personalized medicine 成為後續發展趨勢，今後的研究不再只以個別的基因表現來量測，而將觀查個體的所有基因及其相互作用的關係，針對個別需求予以指導醫治。可能未來的嬰兒出生後，將針對其基因圖譜分析，初步瞭解此嬰兒帶有那些容易致病的基因，從而在成長過程中隨時加以因應，如針對飲食調控或藥物取捨等，都有明確的參考指標，使得個別醫療的成效性更高。

4.1.5 基因倫理倍受挑戰：

倫理道德的爭論在生物科技發展的過程中一直是個充滿爭論的議題，未來可能只要一滴血、一根毛髮，即可以對每人的基因圖譜一目了然。更可預知個人罹患各種癌症、慢性病及遺傳性疾病的機率。

有關基因專利之爭，早在基因體解碼計畫進行的第一年就開打，隨著解碼的進度逐步加快，專利權的問題愈趨於白熱化。我們知道，

生物科技產業不同於其他產業之處，除了須長期且大額的投資外，最重要的就是專利權的歸屬，一個尖端的技術如果沒有專利權的保護，可能由原本預期的獲利轉而付出鉅額侵權費用。就如同任何生技藥品如果未經 FDA 的認證許可，就絕對不能在市場上出現。然而對於人類本身的基因體序列是否可以申請專利，卻涉及更深層的探討。

美國基因體相關公司如 Celera Genomics 已號稱有 500 多個基因的專利申請案，另 6500 個以上暫時性的專利申請案（provisional patent applications）Incyte 在 6300 個專利申請案中則有 173 個已經被 USPTO 核准專利。此外 Japan Helix 在 2000 年已在日本申請 6000 個專利案，預期 2001 年將達 20,000 個。

4.2 生物晶片的未來趨勢

基因解讀計劃於 1989 年開始，預計於 2005 年完成。如將解開之基因密碼排列的「天書」，將可印製成 2500 本書，每本 600 頁，每頁 2000 字，資訊量足以填滿 3G 之硬碟。由於資訊量龐大，基因解讀為一項費時費力之龐大工程。直到 1995 年基因晶片問世後，由於基因晶片對於基因的檢測具有快速分析、準確率高以及可以同時大量檢測基因的優點，因此改變了從前研究人員終其一生只鑽研一種基因的研究方式。其高速、大量同步篩檢資訊之特性，能有效的將研究人員過去需耗時數年的工作縮短為數天，加速基因體計劃之完成，可見基因晶

片在整個基因體計劃中所扮演角色之重要性。

由於基因組計畫除了會對醫藥業產生衝擊，其它領域也會受到人類基因組計畫發展的影響。農業方面，吵得火熱的基因食品，就是一個例子。在環境保護方面，新出現的「微生物組」技術應用在環保，也是基因組計畫所帶來的影響。至於未來在法醫鑑定工作上，也會因為基因計畫而有了改變。基因晶片也因此在此波生命科學探討風下，成為眾所矚目的明星產業，為目前生物晶片範疇中投入者最多之領域，而在本次參訪中的史丹佛大學以及 Hyseq 公司則正是基因晶片領域中的佼佼者，也因此讓我對於基因晶片的發展歷史以及未來趨勢都有十分深刻的認識。

生物晶片一詞源於 1980 年代，當時是將生物分子應用於電腦晶片上。對於現在的生物晶片的一個重要進展則是由賓州大學和 Lawrence Livermore 實驗室所發展出的微小 PCR 反應器，進一步則是由 Affymax (Affymetrix 的母公司) 應用半導體中光化學技術，合成寡核酸陣列。目前生物晶片在全球生物科技公司及研究機構投入情況熱烈，時有新產品問世。由於生物晶片仍屬新興產業，目前處於萌芽階段。雖然面臨急待克服的問題仍多，但該產業發展的空間無限寬廣，值得好好一探究竟。

4.2.1 生物晶片 (biochip) 定義 :

運用分子生物學、基因資訊、分析化學等原理進行設計，以矽晶片、玻璃或高分子為基材，配合微機電 自動化或其他精密加工技術，所製作之高科技元件。具有微小化、快速、平行處理等特性之生物及醫療用檢測元件，包括基因晶片、蛋白質晶片、檢體處理晶片及生物感測晶片等。

4.2.2 生物晶片之種類

按生物晶片之功能區分，主要可分為感測晶片及處理晶片

1. 感測晶片 (Sensing Chips): 包含基因晶片 (DNA Chip) 微陣列 (Microarray) 蛋白晶片 (Protein Chip) 及其他生物感測晶片 (Bio-Sensor Array)。
2. 基因晶片 (gene chip, DNA microarray): 為目前所有不同類型之生物晶片中發展最快者。主要作用原理是以共軛互補的核酸為探針，整齊的排列在晶片上，用來與具有互補序列的核酸片段產生雜交結合，藉此進行樣品檢驗或環境檢測。亦即將數千或數萬個單股的 DNA 大分子(例如寡核 酸 oligonucleotide 和已經存在於基因庫中的互補核 酸 cDNA)，以高密度的方點製在拇指般大的晶片上。之後，將所欲偵測之樣品與晶片進行雜合作用 (hybridization)，再由探針 (probe) 上之標幟物 (例如：螢

光、放射物質、酵素呈色等) 進行電腦掃描以及資料分析, 即為基因晶片基本作用之方式。其中晶片基板材料可能為玻璃片或是尼龍薄膜, 探針是指被固定在晶片材質上的核酸片段。

依照晶片上探針種類又可分成:

(1)互補核酸陣列 (cDNA microarray); 互補核 酸的晶片

主要是利用從病人的檢體或是其他的生物體抽取出的已知的互補核 酸, 然後將這些互補核 酸點在晶片上。

(2)寡核酸陣列 (oligonucleotides microarray): 寡核 酸晶

片主要是由 Affymetrix 生技公司所製造。他們主要是利用 DNA 的 A、T、C、G 四種鹼基, 用類似築摩天高樓的方式, 一個個不同的組合, 築上約 20 25 個 (層) 寡核 酸。

3. 蛋白質晶片 (protein chip)

除了 DNA 外, 蛋白質和一些細胞中的藥品之接受器(Receptors) 也可放在晶片上。蛋白質晶片即是以蛋白質為生物探針, 整齊的排列在晶片上, 進行抗原 - 抗體免疫反應, 用以檢測蛋白質。

4. 處理晶片 (Processing Chips):

結合微流體 (microfluidics) 技術與微機電精密加工技術製作之精密元件 , 包括可以從細胞中純化核酸之樣品前處理晶片 (Sample Preparation Chip), 可以進行電泳分析之微電泳晶片 , 及其他如可檢測基因多形式 (polymorphisms) 的晶片、新藥開發高速篩選晶片等。

5. 晶片實驗室 (lab-on-a-chip):

強調以微流體 (Microfluidics) 和功能整合 (function Integration) 的產品 , 稱為 Lab on a chip (LOAC) 系統 , 又稱作處理晶片。整合若干微管道及微反應器於一塊晶片上 , 以完成各種樣品處理、反應或分析檢測 , 功能類似一個實驗室之縮影。

6. PCR 晶片 (PCR chip):

聚合 連鎖反應 (Polymerase Chain Reaction), 由 Kary Mullis 於 1985 年所發明 , 並因此獲得諾貝爾獎級及價值連城之專利金。PCR 是人為反應 , 為 DNA 雙股結構 (double helix) 與鹼基配對 (base pairing) 之邏輯應用 , 能在長達數千萬鹼基對的核酸分子中 , 精確搜索出長度約數 bp 的特定鹼基序列 , 並將此段序列複製一百萬倍以上 , 具搜索及複製之功能 , 主要為聚合 (polymerase) 核酸分子及核 酸一連串之連鎖反應。

4.2.3 基因晶片之製作技術

核酸探針 (Probe) 設備技術 DNA Arraying 主要有二大類

(1). 現地合成 (in-situ synthesis) 法 :

包括光罩法 (Photolithography), 適合大量生產、模版複製 (Template copying) 噴墨合成法 (4-base ink-jet synthesis) 多屬探針密度較高, 探針長度相對較短之製法。

(2). 預先合成 (ex-situ synthesis) 法 :

噴墨印刷法 (ink-jet printing) 轉漬法 (Blot-printing/ Colony spotting) 等。為探針密度較低, 探針長度較長之製程技術。

其他尚包含微流體技術 (Microfluidics) 及微陣列技術 (Microarray) 等。

不同的生技公司用不同的方法將這些互補核 酸點上去, 各有其優缺點; 例如: Affymetrix 即是用光罩法在玻璃表面進行 light- directed in-situ DNA synthesis , 可以在面積 1.6 平方公分的玻璃上製備種類多達 40 萬核酸的高密度微陣列。這雖然為目前最領先的技術, 但受限於光化學反應良率依核酸探針長度增加而遞減的速度太快 光罩成本高昂而未能普及。

Incyte 公司利用細針狀 (pin) 將極其微量的互補核 酸點上，Rosetta Inpharmatics 公司利用 inkjet 的方式去點互補核 酸。

Protogene 公司則用噴墨技術在晶片表面進行 in-situ DNA synthesis，成本較低，但密度較低。

Nanogen 以半導體矽為基材所製成可利用電場驅動的 DNA arrays，將針對核酸分子在中性溶液中帶負電的特性，提供正、負兩種偏壓達到測試點表面上吸引、排斥檢體 DNA 的作用，對於加速雜交反應、提高辨識能力有顯著改善。

Sequenom 則是利用質譜儀發展不需螢光標的核酸雜交反應偵測方式，由於造價貴，普及不易。

無論是用上述何種方式，所得之基因晶片有快速獲得大量基因資訊的能力，能幫助完成核酸序列、基因表現、基因調節等功能，為生命科學研究之一大利器。

4.2.4 生物晶片的專利

對仍處於萌芽階段之生物晶片產業來說，仍有諸多技術專利有頗大的爭議，目前如雜交定序方式等已有多起訴訟案例，由於生技專利保護與經濟利益關係重大，專利訴訟案件為目前影響基因晶片產業重要的一環，雖然目前技術領先之公司皆擁有獨特之專利技術，但因為

各公司持有的多屬片段技術，無法發展成有用的產品，故目前各公司以透過策略聯盟或併購方式進行技術整合，預計未來兩年間，產業在技術整合完成後，將進入高速成長期。

4.2.5 基因晶片研發及產業現況

全球生物晶片產業仍處於萌芽階段，產業發展以美國為主，自1992年美國第一家生物科技公司成立為生技產業跨出一大步之後，1995年方始出現生物晶片研發熱潮，而美國挾其在基因工程與半導體產業的優勢，故能領先全球。然而，由於美國廠商是以半導體矽晶圓製程的方式生產，因此成本太高，每片生物晶片的成本高達60到70美元，所以一直無法商品化。

生物晶片公司成立者眾多，然各公司至目前為止，多仍致力於產品測試及改善，並無真正獲利公司，主要之產品市場亦以專業研究機構為主，主要客戶來自藥廠及生命科學研究單位，目前市場上之產品，亦主要為市場測試性質，並未能反映真正成本。現階段主要影響基因晶片市場成長的因素，主要為重要之智慧財產糾葛尚未釐清，許多關鍵性技術分別被不同公司所持有，且各廠擁有之技術多為片段，對整體產品發展來說，須靠整合的方式來強對關鍵技術的掌握及應用。

根據 Front Line Strategic Management Consulting 預測，生物晶片

之市場在 1997 年約為 0.12 億美元，至 2005 年時將迅速成長為 6.32 億美元，雖單就生物晶片之產值來看，其市場規並不突出，但目前生物晶片普遍受到重視的原因主要為其所衍生的價值，包括加速生命科學之研究、縮短新藥開發時程等，實際所衍設計，所以使 Illumina 公司的 DNA 晶片成為目前面積最小、密度最高的 DNA 晶片。而它的最大優點將會是由於這種晶片面積小、製造簡單，而它的價格勢必比 Affymetrix 公司的產品便宜多了，這是它的市場競爭利器。Illumina 公司將會有更大的行銷市場。

4.2.6 生物晶片之應用領域

在生技產業的領域，依其應用性可約略分為基礎生技研究及與生技產品息息相關的生技應用技術，前者如基因序列了解、生物分子結構建立，著重於生技原理及理論模型建立；後者則如生物工程、生醫技術等。在生醫技術部分最重要的應是生醫檢驗技術，生醫檢驗技術可分為基因檢驗技術、免疫檢驗技術、生化檢驗技術、化學檢驗技術等，而基因檢驗技術則是現今公認最具發展潛力的技術，未來將大量取代免疫檢驗成為市場主流，這一領域也是目前美、日各國投入大量資金、人力的技術所在。

1. 研究用；新藥開發、生物及醫學研究

1).基因表現的藍圖 (Gene expression profiling)

大部分的疾病通常會牽涉到多數基因的變化，而為了要了解在病人和正常人體中的蛋白合成的差異，就必須要觀察不同時間點上這些多數基因的表現。而經由這許多時間點上基因表現的形式，研究人員可以去了解我們複雜的人體如何去產生各種不同類型的蛋白。這種用途的生物晶片就是類似電流的示波器之功用。為了完成這種基因表現的藍圖，研究人員必需準備許多新鮮的細胞檢體，所以這類型的研究就必需用到非常高密度的 DNA 晶片，類似 Affymetrix 公司的 Gene Chip 系統。

2).基因的定序(Gene Sequencing)

晶片可以用來做大量的基因定序和發現的工作。Hyseq (位於加州的 Sunnyvale)是第一個把 DNA 晶片應用在基因定序上的公司。整個方法的原理是把所有可能的核糖核酸基的可能排列放在晶片上，然後將未知的基因放在晶片上，由於有順序完全相同的探針可以與之互補，因而得知未知基因的定序。但是最大的問題是定出順序的長度。

依常理推斷，定出一個 mer 需要 4 種組合(A, T, C, G)，而二 mer 是 16 種組，依此類推要定出 5mer 則需要 4⁵(1024)的探針。而

Hyseq 公司的策略是使用兩步策略，一般長的未知的 DNA 片段先放在第一片 DNA 晶片上，而先找出 5mer 的互補，然後將此晶片暴露在第二組的各種不同的 5mer 的溶液中，將會和其他不曾互補的 DNA 片段產生互補，然後應用電腦程式輔助可將一段段 10mer 的片段組成一長串的 DNA 定序。

3). 單一核糖核酸的多形性的檢定 (SNP Identification)

要找到個體的基因型態 (genotype) 以期知道個體的多形性 (polymorphisms) 是許多晶片公司的目標。但是為了要做這類型的工作，第一步就是需要做大量的基因定序的工作。所以利用 Hyseq 公司發展的 DNA 定序晶片，正在建立自己的基因多形性 (genetic polymorphisms) 的資料庫。此公司並和加州大學舊金山分校合作將目標鎖定在心臟血管疾病的個體上。他們期望能於一、二年之內將這種測定單一核糖核酸的多形性檢定用的晶片推向市場。

4). 蛋白晶片 (Protein chips)

Ciphergen 公司正在用他們研發出來的產品 - “protein chip” 晶片去實行範圍廣大的蛋白生物學上的研究。

2. 臨床檢驗用途：健診及疾病檢測、感染病原檢測、血液篩檢

一般生化檢驗流程主要分為；生物檢體取得 - 生物檢體複製 - 生

物檢體分離 - 檢測等程序，傳統檢驗方式由於有檢驗時間長、檢體需求量多、人工成本高等題待克服。生物晶片主要能將檢驗流程中繁複之處理如樣本、試劑、廢液等簡化，達到快速、準確等目的。

1). 藥物的篩選 (Drug screening)

illumina 公司相信藥品和它的接受器 (receptors) 之間的結合也可以被應用上晶片，就類似 DNA 和互補探針之間的緊密結合一般。這種晶片若問市後，將可以節省藥品篩選所耗費許多的時間和經費。

2). 免疫反應分析 (Immunoassays)

利用抗原、抗體之間的緊密結合，以期用來做一些免疫反應上的分析。目前已知, illumina 公司和 Nanogen 公司均對此項產品的應用，產生高度的興趣。

3). 細胞生化學的研究及疾病診斷上等等。

癌症腫瘤學上的臨床診斷或者在各種不同病毒感染疾病的診斷，像是 AIDS 和腸病毒的診斷，藉以得到快速又正確的診斷，以節省大量的人力及物力，並且可以搶在第一個時間點上救病人，以期做到早期發現，及早治療的功效。

3. 非醫學應用：國防軍事偵防、警檢辨識鑑定、環境及食品檢驗

1).毒理學上的分析

DNA 晶片也可以用來檢測有機毒物對於特定基因的表現，例如那些和肝臟毒害有關的基因。Affymetrix 公司也聲稱這方面應用的晶片已經成為他們公司的新重點產品。他們已經集結了許多專家的意見去收集那些最有可能代表某些人體器官毒素的基因，以期能快速分析一些有毒物質對人體所產生的影響。

2).法醫學上的應用

由於 DNA 晶片的檢定快速，準確且易於攜帶，不久的將來或許可以成為法醫現場辦案的工​​具之一。

3).生物武器的偵測

美國國防部已經提供上百萬元的經費給一些生技公司，希望能找出一些對付生物武器的工具。但首先必備的是如何偵測和檢定它。所以，Nanogen 公司已經收到國防部給的超過七百萬美金經費，去研發一種可攜式系統(例如：DNA 晶片)，以期在戰場上可以快速、準確的檢定有害的生物武器。

4.2.7 生物晶片臨床應用發展趨勢

1.利用 Photolithography 技術製造基因晶片進行新藥開發應用。

由於 Photolithography 為目前在量產技術及高密度晶片製作上較具優勢的技術，而新藥開發為短期間生物晶片最明確的應用。

2. 結合微機電與生物技術，製造檢體前處理晶片。

生物晶片運用微機電製程技術，將儀器設備及元件微小化、智慧化、低成本化，不但可製造出符合未來檢驗市場需求的技術與產品，更可減少溶製及樣品消耗量及大量縮短分析時間。目前應用在微機電系統之製程技術可概括分為四部分，分別為面型微細加工、體型微細加工、LIGA 及封裝技術。面型微細加工係指薄膜沉積及蝕刻技術，體型微細加工為非等向性蝕刻、蝕刻終止與蝕刻罩幕技術，LIGA 係結合 X-ray 光蝕刻、微電鑄與射出成型製作深寬比微結構技術，封裝技術包括晶片封裝、接合技術、檢測技術。

3. 利用生物晶片進行傳染性疾病竹的快速偵測。

由傳染病之檢驗，在速度及準確性之要求高，多加生技公司亦朝這個方向努力，預計傳染病檢驗之生物晶片應用將快速竄起。

4. 發展蛋白質感測晶片。

蛋白質測晶片由於在應用上較為簡易，為繼基因晶片後在生物晶片產業之研發重點。

現醫療院所或是農產食品和環境保護單位，對不同種類檢體各項生化檢驗工作需求越來越多，傳統方法雖然都已到達一定的靈敏度和專一性，但繁複的操作耗時費工及昂貴的試劑（有時甚至具危險性）已成為發展新的分析方法所考慮應該避免的，如此發展出來的技術和商品才有市場上生存的空間。

就整體生物晶片未來展進程來說明，預計至 2005 年間，生物晶片將可步入整合單一晶片，並可大量生產，造價成本低廉，在臨床應用可普及。未來五年間生物晶片之產業發展藍圖概述如下；

1999 年間生物晶片主要以 cDNA microarray 為主，多數之產品未通過 FDA 認證，晶片前處理尚未整合至單一晶片中，檢驗時間多大於 8 小時，晶片成本亦高，主要應用以處理大量研發資訊為主。為研究用 DNA 晶片。

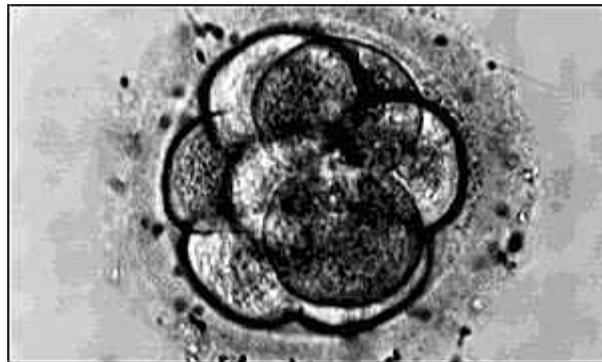
2001 年則在成本上可望大幅將低，主要用途將擴大至預防式健檢輔助、產前健康篩檢等，主要以提供參考性建議為主，即輔助性 DNA 檢驗。

2003 年預計晶片前處理將可集中並自動化，檢驗時間可大幅縮減，單一檢驗成本可進一步降至 10 元美金以下，並通過 FDA 認證，產品可用於大量樣品之標準化檢驗，晶片邁向大量篩檢用途。

2005 年後，晶片前處理將可全面整合至單一晶片，達到即用即

知、快速及低成本的境界，可廣泛用於臨床診斷。

4.3 幹細胞的發展趨勢



幹細胞 (stem cell)

的

相關技術在我前往美國研習之前，在台灣仍然是一個相當少聽聞的新科技。在此次參訪過程中洛杉磯的 BioAgri 公司是幹細胞相關研究之先趨者，也因此得以吸收到關於幹細胞研究的第一手知識。巧合的是美國總統布希於日前針對「人類胚胎幹細胞」研究議題做出重大決策，他同意動用聯邦政府經費資助胚胎幹細胞研究，但同時也訂定極為嚴格的限制，希望一方面滿足醫學界的研究需求，一方面把相關的倫理、宗教爭議降到最低。一時之間，幹細胞的問題立刻成為全球的焦點，連我國媒體也競相報導幹細胞的相關研究與道德問題。

根據布希的決策，美國聯邦經費資助的胚胎幹細胞研究，對象僅限於當時存在的六十餘個胚胎幹細胞的「細胞株」（cell lines）。因為這些幹細胞株早已從人類胚胎中取出，因此並不涉及殺害生命的倫理與醫學爭議，而且如果不移作醫學研究之用，這些幹細胞株最後也將被丟棄，徒然浪費其價值。布希同時表示將廣邀各界人士，成立一個探討「生物倫理」的總統委員會，國家生物倫理諮詢委員會（National Bioethics Advisory Commission，NBAC）以處理相關問題。延聘立場保守的芝加哥大學生物醫療倫理學教授卡斯出任主席。

不過布希的決策仍然引起美國間的激烈辯論。目前，尋找合適的人類生物材料是目前生物醫學發展的重點方向，但此類研究往往牽涉到生物倫理問題。白宮稍後發表書面聲明，明確界定幹細胞株的胚胎來源必須合乎三項判準，才能夠接受聯邦經費資助：第一，胚胎捐贈者必須知情並且同意。第二，必須是幫助懷孕過程中創造出的多餘胚胎。第三，診所或實驗室沒有給捐贈者任何金錢誘因。但是據估計，完全符合這三項判準的幹細胞株，在美國大約只有十個，其餘則分散在瑞典、澳洲、印度、新加坡、以色列等國，而且許多是屬於私人機構，未必能提供做為研究之用，因此已經引起醫界的擔憂。

對於其他領域的幹細胞研究，布希承諾明年政府將撥款二億五千萬美元，資助來源為臍帶血、胎盤、動物與成人的幹細胞研究。白

宮的聲明也特別指出，聯邦經費不得用於涉及下列情形的研究：一、從新近摧毀的胚胎中得到幹細胞株。二、為了研究目的而產生人類胚胎。三、複製人類胚胎。目前美國各地的婦產科診所約儲藏了十萬個冷凍胚胎，在技術上可提供大量幹細胞，但是並不符合聯邦政府經費運用的規定。

由上述關於幹細胞發展的新聞背景，可以隱約了解到目前該項新科技的爭議之處在於道德與醫療兩方面需求的衝突。但是究竟幹細胞是什麼？它可以為人類帶來什麼新希望？又如何引發道德倫理的爭議？由本次參訪的專家學者的專業意見可以一窺幹細胞研究的最新發展。

4.3.1 幹細胞的介紹

所謂的幹細胞 (Stem cell) 是指胚胎 (Embryo)，胎兒 (Fetus) 或已出生人類的細胞，且這些細胞具有進一步分化與發展的潛能。由胚胎培養的完整潛能 (totipotent) 卵細胞以及分化到八個細胞階段的完整潛能胚胎幹細胞都有可能發展成一個人。分化到八個細胞階段以後的豐富潛能 (pluripotent) 胚胎幹細胞會發展成人體的不同組織。而胎兒與已出生人類的幹細胞經達到發展成特定細胞類型的階段，他們的主要功能在於持續的組織與器官再生幹細胞是生物組織中尚未

進行分化的細胞，加以適當的培養，能進一步發展為各種體細胞，構成人體組織，因此極具醫療潛力。一個「幹細胞株」則是取自同一個胚胎的一群幹細胞，可以在實驗室中無限制地培養增殖。就目前的幹細胞研究而言，由於人類胚胎有豐富的幹細胞，許多實驗於是從人工流產的胚胎取得幹細胞，因此遭到反對墮胎人士與宗教界的嚴厲批判。另一方面，雖然從成人（包含成年人與兒童）體內也可以取得幹細胞，但是過程較為困難，科學家也質疑這種「成年幹細胞」的發展潛力有限，無法完全取代胚胎幹細胞。

依照幹細胞功能可以將之分成：多潛能幹細胞 (pluripotent stem cells)及前驅細胞 (progenitor cells)。前述之胚胎幹細胞 (embryonic stem cells)就是所謂的多潛能幹細胞，pluripotent 是由希臘語由來，其意是多潛能(many capabilities)。以老鼠的研究為例，老鼠的胚胎幹細胞是存在胚胎 (blastocysts) 的 inner cell mass（約一百個細胞）中。將這些幹細胞拿出體外的培養基中可以不斷的培養繁殖，並且維持幹細胞不分化的特性。若將這些幹細胞移植回去老鼠的胚胎中，則在生理環境的刺激誘導之下，可以分化成多種器官組織細胞，甚至形成胚胎。理論上胚胎幹細胞可以用來移植取代病人任何受損的器官組織。最近研究指出胚胎幹細胞在 retinoic acid 處理之下會變成神經細胞，而現在很多細胞科技學者正繼續朝著控制胚胎幹細胞分化成某種

組織、細胞的研究方向而努力。

而所謂的前驅細胞 (progenitor cells) 則是能分化成有限的幾種細胞類型的幹細胞。這些細胞存在骨髓、臍帶血及各器官組織的結締組織空間 (compartments), 它們對某種組織細胞的新陳代謝及組織損傷癒合恢復扮演很重要的角色。目前研究人員能把這些幹細胞從組織、骨髓及臍帶血分離出來, 但是大量培養及控制分化成某種細胞仍遭遇困難。

4.3.2 幹細胞與人類的關係

幹細胞可以作為生物複製的基礎, 例如有名的桃莉羊的研究就是利用羊的幹細胞為基礎來複製一隻基因完全相同的羊。雖然在複製人的技術上比複製羊來得複雜許多, 但目前科學家已經可以從幹細胞中, 培養皮膚、內臟、脊椎或者腦細胞等多種人類細胞。這樣的發展已經對於醫學研究帶來許多的便利性。例如研究阿茲海默氏症 (俗稱老人痴呆症) 的醫學人員無法研究活人的腦細胞, 就無法研究治療方法。基本上來講, 活的人類腦細胞在目前是難以取得與保存的。但是藉由幹細胞的研究, 未來可以從幹細胞誘導其分化成為腦細胞, 就可以提供研究人員研究之用。因此贊成幹細胞研究的科學家認為, 發展

幹細胞培養或者相關誘導分化的技術，將有助於發展治療遺傳性疾病或者目前無法治療的阿茲海默氏症等疾病。

幹細胞的研究在長期上可以研究遺傳性疾病，而短期上以目前的技術已經可從幹細胞培養出人類的皮膚細胞或是肝細胞，可以用來治療皮膚燙傷或肝細胞壞死，降低目前人類異體內臟移植排斥的情形。未來還有可能發展用患者本人細胞搭配幹細胞技術，培養出整個內臟，如此不但無須等待捐贈器官，也不會出現排斥異體細胞的現象。

除了道德上的理由之外，其實科學界本身也有不少反對的聲音。部份科學家認為目前抗排斥藥物的技術日趨成熟，而且不會引起這麼大的爭議。這些科學家擔心幹細胞研究會造成經費失衡，傳統研究拿不到經費的情形。也許幹細胞研究在目前是相當時髦，但是不少生物科技公司也擔心，特定人類細胞的培養將會耗費大筆資金，而目前似乎距離完全成熟還有一段相當長的時間。是否能夠回收成本賺取利益，還是這些生物科技公司最擔心的一件事。

4.3.3 幹細胞研究的前景

由於生物醫學的進步，培養豐富潛能（pluripotent）幹細胞已經為醫學研究揭開新頁，使人們可以藉由體外研究胚胎，藉以了解組織

分化與器官生成的祕密。由於幹細胞的分化潛能，生物醫學家希望將來可以利用從幹細胞取得的組織，植入人體藉以取代受損或生病的細胞，以治療許多可怕的疾病。例如神經細胞用來治療帕金森症（Parkinson's disease），肝細胞取代罹患肝炎的肝細胞等等。尤其利用治療性複製（therapeutic cloning）的方法可以避免一般器官移植所產生的排斥現象。此外，幹細胞是基因治療最理想的標靶細胞。一旦幹細胞被導入異源基因，這種基因就會隨著幹細胞的自我複製和分化而終生表達。

由於幹細胞是一種具有多分化潛能和自我複製功能的早期未分化細胞，醫學上稱其為“萬用細胞”。在特定條件下，它可以分化成不同的功能細胞，形成多種組織和器官。因此人們期望能夠用幹細胞來修復那些不能再生的壞損組織或器官，從而治愈某些疾病。用幹細胞生物工程治療疾病的最顯著特點就是：從理論上講，它可以治療幾乎所有疾病，比如癌症、心肌壞死性疾病、自身免疫疾病和神經退行性疾病等。如果和基因治療相結合，還可以治療眾多遺傳性疾病。“幹細胞生物工程”只是在最近三年才蓬勃展開，這歸功於細胞研究領域的兩項重大技術突破。1998年12月美國科學院在《科學》雜誌上報道成功地在體外培養和擴增了人體胚胎幹細胞，為利用幹細胞治療疾病提供了細胞來源。1999年12月美國科學家發現小

鼠肌肉組織的成體幹細胞可以“橫向分化”為血液細胞，這一發現立即被世界各地的科學家證實，並且發現人類成體幹細胞同樣具有“橫向分化”的功能。有望利用病人自身健康組織的幹細胞誘導分化成病損組織的功能細胞來治療疾病。

用幹細胞技術治療疾病將是未來醫學發展的方向，但目前還存在至少三方面的問題：(1) 如何把胚胎幹細胞轉化成特定的功能細胞（定向誘導）；(2) 如何把一種組織的成體幹細胞轉化成另一種組織的功能細胞（橫向分化）；(3) 如何把成體幹細胞在體外進行非分化擴增。另外，怎樣從根本上克服免疫排斥，怎樣利用幹細胞構建器官等，都是限制幹細胞技術在臨床應用的問題。如果把人的胚胎幹細胞植入到發育早期的動物胚胎內，這種“轉幹細胞動物”體內就可能生長出某種由人的胚胎幹細胞分化形成的組織或器官，這種“動物體內生長的人的器官”就有可能用來做病人的替代器官。當然，目前這還只是一種假想，最終解決不僅需要生物學家和醫學家的參與，還必須依靠材料學和信息學等各方面專家的加入。

4.3.4 幹細胞與胚胎複製對於公序良俗的挑戰

曾於一九九四年讓一名六十二歲婦女懷孕生產的義大利醫師安提諾里日前宣佈其複製人計劃，此外至少還有兩名科學家也有意從事這類實驗。安提諾里堅稱其複製人實驗將如期在十一月展開，有兩百名來自不同國家的婦女將接受其複製胚胎植入手術。但義大利醫師學會羅馬地區副會長法康尼則表示，安提諾里的複製人計畫已違反倫理規範，該會「已展開懲戒程序」，他有可能因此失去醫師資格。安提諾里在接受義大利媒體訪問時表示，有一千三百對美國夫妻和兩百對義大利夫妻可能成為他的實驗對象，而他的實驗將是一種試圖解決無法生育問題的臨床治療。

由於義大利明令禁止這類複製行為，安提諾里表示將在某個地中海國家進行這項計劃。除安提諾里外，還有兩名預定出席這場會議的科學家也有意進行這類複製人實驗。在美國肯塔基州勒星敦市開設婦產科診所的札佛斯便是其中之一，他表示，將在今年年底開始進行複製人實驗。

美國食品暨藥物管理局亦禁止在美國從事這類實驗計劃。另外一名科學家波塞利爾女士則在六月間和美國食品暨藥物管理局達成一項協議，承諾只有在獲得許可的情況下才會從事這類複製人實驗。

波塞利爾目前在一個名為 Clonaid 的機構擔任科學主管，該機構在其網站上打出提供複製人服務的廣告，價格則由二十萬美元起跳。顯然在生物科技發達的美國，即使布希總統以公權力阻止複製人的相關研究利用公有研究經費進行，但卻無法阻止私人基金所贊助的研究不斷衝擊與考驗現有的法律制度，也考驗現有的公序良俗所界定的底線。有錢的富豪為了延續自己的健康自然樂於提供金錢以供相關研究的發展，由於我國重要的研究單位都屬於公立單位，或仰賴政府的經費運作。因此現階段政府仍可以政策引導倫理方面的研究問題，但是日後同樣的問題仍可能發生。除了複製人的問題之外，最近國外也發生母親為了救治得了白血病的子女而刻意再生一胎以取得臍帶血幹細胞的例子。這樣的問題同樣在道德方面引起了熱烈的討論，新科技對於相關公序良俗的衝擊將會持續出現，從國外已發生的問題或許可以作為我們的警惕，及早想出適合於我國國情的解決之道。

伍、建 議

本次得以赴美國見聞生物科技的發展，在短短實際約九天參訪實習的過程中，拜訪了生技業成長最迅速的加州包括學術研究單位及產業生技公司，對於美國在生物科技這領域產學互動密切，訊息流通迅速留下深刻的印象。以下提供幾點意見做為推動生物技術產業發展的參考：

- 一、 美國的生物科技發展模式均以大學 研究機構及醫學中心作為主軸，帶動整個生技產業聚落的形成，以加州為例，美國三分之一的上市生技公司及一半以上的生技就業人口皆位在該州，主要生技產業環繞在舊金山灣區、洛杉磯地區及聖地牙哥郡，前兩區是美國許多著名大藥廠及生技公司的總部所在，包括如 Genetech , Chiron ,Hyseq, Amgen 等大廠，均與史丹佛大學、加州大學等研究單位緊密配合，且該等校畢業生通常一畢業就投入與該實驗室合作之生技公司服務，充分使用人力資源；另聖地牙哥郡生技園區，由於為美國政府蓄意要發展生物技術之園區，政府提供許多法規上的協助，包括土地政策、租稅獎勵、吸引人才、協助籌資等，目前主要是以小型的藥廠及微小應用設備生產公司為多，另由於獎勵

辦法優渥，華人在該地籌設生技公司的比例也在增加。我國行政院目前也在積極預定發展北、中、南生物園區，但是對於相關法令的整合及配套，目前似乎還是無法得到投資者信任及願意投資的意願，針對這點我國雖然具備許多國外認為十分優秀的研究人員，但是如果缺乏有效的整合法規，選定我國具優勢的主力研究方向作單點突破，我國的生技產業可能都會無法獲得較佳的突破。

二、我國生物技術主要技術較佳的人才及研發團隊都在研究或學術機關內，但是以目前國內專利申請的單位來說，學術單位該試所佔比例不多，大多是一些有成立技術移轉中心的財團法人或中央研究院這類機構，缺乏申請專利且將專利運用生產資金的觀念，這在美國大學中已是十分普遍及制度化，以我所見之加州大學及史丹佛大學為例，學校均設有技術移轉辦公室(Technology Transfer Office, TTO) 替大學教授研發成果申請專利，並移轉至生物技術產業界，且該政府鼓勵教授創設生技公司，因此幾乎所拜訪的教授均與大型的製藥生技產業公司有良好的互動，因此根據這點與國內學術和產業界壁壘分明的現象大所不同。

三、這次在史丹佛大學的參訪過程中，巧見該校一棟稱為

Bio-X 的大樓正在大興土木，這棟建築物預定要將前三大類有利於生物技術發展的相關研究領域結合一起，包括 Bioscience, Bioengineering 和 Biomedicine，也就是將科學理論研究的，有關生物相關工程研究的，及應用於人類的醫藥研究的人員均齊聚一起，以便於更能有效率的研究目前朝向擴領域研究發展的生物科技產業，這樣的構想本人感到十分激賞，其實對於目前所申請的生物基數專利申請案的申請態樣而言，跨越機械或電機如組織工程學或生物晶片的申請案日益增加，即使是如學有專精的學校教授外審委員，也多無法充分具備跨領域的知識，因此有關這類申請案的審查，是否能藉由得自史丹佛大學設立 Bio-X 機構的想法，給我們一些做法上的參考。

四、 有關專利制度的部分，目前美國生技產業公司及大學之所以來台灣申請的案件數並不多，主要原因是因為目前我國生物生物技術產藥的競爭力仍不是十分足夠，及生技產業發展不夠蓬勃，所以他們還沒有把我國當作一個一定要申請專利的國家，再者，我國對於專利保護的標的仍不如美國來的開放，如目前熱門且具高經濟價值的轉殖基因植物及動物，在我國均無法獲得專利，又如我國並非屬於世界智慧財產權組

織 (WIPO) 之成員，也非屬布達佩斯條約協約國，因此在專利相關法規的限制就較其他國家來的嚴苛和保守，希望在我國加入 WTO 之後，也能陸續積極加入其它智慧財產權相關國際組織，使得國內的專利相關事務與國際間合作空間增加，如此一來配合國內生技產業的推動，期望使得因此大大提高國內生技產業的競爭力，也使得生物技術相關專利申請案無論質或量均能逐年提昇成為有高度競爭力的產業。

陸、附 錄

美國加州大學舊金山分校校園

美國加州大學舊金山分校生物資訊研究室

筆者在史丹福大學進行線蟲相關實驗

筆者在史丹福大學進行線蟲基因 PCR 實驗

顯微鏡下觀察的線蟲

美國南舊金山市生物科技園區

Exelixis 公司

與 Exelixis 研發主任 Dr. Pen-Wen Yu 合影

Hyseq 公司

Hyseq 公司的生物晶片

加州大學洛杉磯分校生物工程所的晶片製造器

晶片製造器近攝